

治疗 SLE 靶向新型制剂的回顾与进展

李晶佳, 云彩鳞, 刘小雷* (内蒙古医科大学药学院, 呼和浩特 010059)

摘要: 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)的发病机制复杂, 临床表现多样化。目前 SLE 的治疗主要以激素和免疫抑制剂的联用为主, 近年来, 细胞乃至分子生物学的发展使 SLE 的发病机制得到新的阐述, 从而涌现出了一大批通过调节 T、B 细胞治疗 SLE 的靶向药生物制剂。本文对此类药物的研究进展进行了一个综合性的论述, 为 SLE 药物的临床应用提供阶段性的参考。

关键词: 系统性红斑狼疮; 药物治疗; 靶向药物

中图分类号: R943.42

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2013)03-0333-05

Review and Progress of Target Drugs in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus

LI Jingjia, YUN Cailin, LIU Xiaolei* (Pharmacology College of Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia, Hohhot 010059, China)

ABSTRACT: As the disease with complex symptom and poorly understanding pathology, treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) is still mainly based on “traditional” drugs, corticosteroids and immunosuppressive. However the mechanism of SLE has been promoted to several levels and provided a brand new clue of target treatment. The research and exploration on biological agents has been put efforts, thus a large number of biological drugs emerged due to regulate the activation of T and B cell through many aspects of immune reaction. The article will present the drugs of each classification and apply an temporary reference for clinical medical therapy guidance.

KEY WORDS: SLE; medication; associated mechanism

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种自身免疫疾病, 它不仅对结缔组织造成侵害, 可能同时伴有心脏、肾脏、肺部或者神经中枢系统损害^[1]。SLE 病理机制复杂, 无论是初次诊断还是复发, 都有着千变万化的临床表现^[2]。目前认为, 它的致病原因繁多, 除了环境因素外, 还涉及到性别(主要侵犯女性, 男女比例为 1:9)、雌激素受体^[3]、细胞因子^[4]、干扰素、干扰素调控因子^[5]和遗传因素等, 如主要组织相容性复合体的表达^[1]。据流行病学调查研究提示, SLE 在非洲人群、西班牙人群、亚洲人群中的发病率和患病率均高于高加索人群。例如, 欧洲人群的患病率约为 8/10 万~71/10 万, 中国人群的患病率约为 32/10 万~70/10 万, 而非洲人群的患病率高达 200/10 万^[6]。

在 SLE 发病机制的生物学研究的带动下, 生物制剂为我们的治疗提供了更多的选择, 但是生

物靶向制剂治疗探索的过程中, 临床效果并不令人满意。SLE 在亚洲和美国的有色人种中的发病率普遍比白种人发病率高, 个体和环境差异使生物制剂在各种人群中应用效果存在较大差异。因此, 目前免疫抑制剂冲击疗法和小剂量的糖皮质激素维持仍然是 SLE 的主要治疗手段^[7-15]。自身抗体的形成和存在是导致 SLE 症状的主要原因, 通过阻断自身抗体产生的靶向制剂应该可以使 SLE 的病情得到控制, 因此, 近年来一些制药企业将目标转向这些生物制剂的研发。

1 针对 B 淋巴细胞的靶向治疗药物

SLE 患者免疫耐受的崩溃使体内 B 细胞失常, B 细胞的清除为 SLE 的治疗提供了靶点^[16]。

1.1 利妥昔单抗(Rituximab, 美罗华)

Rituximab 是一种人/鼠嵌合的抗 B 淋巴细胞 CD20 的单克隆抗体, 1990 年用于非霍金淋巴瘤的

作者简介: 李晶佳, 女, 硕士生 Tel: 15510499801 E-mail: janetdoson@qq.com
13848717802 E-mail: lxlei56@126.com

*通信作者: 刘小雷, 男, 硕士, 教授 Tel:

治疗, 现在逐渐用于治疗自身免疫疾病, CD20 为 B 细胞特异性分子, 以 B 细胞为靶点来发挥作用, 所以利妥昔单抗可以以耗竭 CD20 来阻断其与 B 细胞的作用而减少 B 细胞的产生, 也叫做 B 细胞耗竭治疗。此种药物正在确认安全性和有效性的 III 期临床实验中^[17]。甘戈等^[18]通过在利妥昔单抗对 42 例患者的临床应用过程中进行的不良反应监测, 发现利妥昔单抗可以引起急性输注反应, 肝损害和血液系统损害的不良反应。沈阳药科大学进行的临床新药研究发现本药的不良反应较多^[19]。通过对世界范围内利妥昔单抗对 SLE 治疗效果的初步统计, 结果显示利妥昔单抗对一些 SLE 患者(定义为狼疮评估 A 型)疗效显著, 而其他的结果都呈阴性。对于狼疮肾炎(Lupus Nephritis, LN)患者, 利妥昔单抗在减少抗 ds-DNA 抗体方面的作用是肯定的^[20], 同样药理作用的还有奥克珠单抗(Ocrelizumab)。奥克珠单抗作为人源抗 CD20 单抗, 与利妥昔单抗相比, 在饱和浓度下与 CD20 的结合量减少 50%, 产生补体依赖性细胞毒性(CDC)可能性更低, 但其对 B 细胞的同型聚集作用较强, 故对不同来源的 NHL 细胞株的杀伤性更强。此外, 奥克珠单抗有去岩藻糖基化 Fc 片段的能力, 故对 Fc γ RIIIa 的亲合性更强, 从而导致抗体依赖性细胞毒性(ADCC)增加, 进一步增强了临床疗效^[21]。同样药理作用的还有维妥珠单抗(Veltuzumumab, 人鼠嵌合抗 CD20 单克隆抗体)、阿图木单抗(Atumumab)等。

伊帕珠单抗(Epratsumab)为人源性抗 CD22 单克隆抗体。它可以影响黏附分子 CD 的表达, 从而影响多种免疫细胞的表达, 还可以影响 $\beta 7$ 和 $\beta 1$ 整合蛋白的表达, 趋化因子 CXCL12。Epratsumab 主要影响 CD27 抑制性 B 细胞, 从而有效减少 B 细胞在外周血含量, 起到免疫抑制作用^[22]。UCB(比利时制药公司)和 Immunomedics(美国一家生物制药公司)称 II b 临床试验中伊帕珠单抗具有良好的效果, 但是由于数据不够充分, 暂时不能评价此药在 SLE 治疗中的具体疗效^[23]。然而, III 期临床试验中结果证实伊帕珠单抗可以降低 SLE 患者的 BILAG 评分, 改善生活质量, 但其在 LN 患者中的应用尚需更多证据^[24]。另有周晓冰等^[25]对中国抗体制药有限公司采用框架重组塑技术构建

的人源化抗 CD20 单克隆抗体 SM09 进行食蟹猴静脉注射, 重复给药的毒性研究表明 SM09 总体上具有良好的耐受性, 除观察到与药理作用相关的效应外未见其他不良反应。

1.2 贝利目单抗(Belimumab/Benlysta/Lymphostat-B)

BAFF/BlyS 是 TNF 配体超家族成员 13B, 为 B 细胞活化因子(B-cell activating factor), 也叫做 B 淋巴细胞刺激因子(B lymphocyte stimulator)。贝利目单抗为抗人 B 淋巴细胞刺激单克隆抗体。它通过阻断 B 细胞生长发育的必需信号, 引起部分 B 细胞清除而减少病理性抗体的产生, 减少免疫复合物沉积, 维持 SLE 活动期患者病情的持续改善。目前该药已经通过 III 期临床试验^[26]。2 个 III 期实验的结果分别以 52 周和 74 周的狼疮 4 项反应指数(SRI)进行评价, 结果 52 周组在贝利目单抗 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量下 SRI 分别为 51% 和 58%, 而对照组为 44%($P < 0.05$)。76 周组在 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量下, 52 周时 SRI 分别为 42.8% 和 46.5%, 而对照组为 35.3%($P < 0.001$); 72 周时, 在 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量下 SRI 分别为 42.1% 和 41.1%, 对照组为 33.8%($P < 0.05$)。耐受性数据表明了治疗组和安慰组之间并没有显著性差异, SLE 对贝利目单抗的耐受性要好于狼疮肾病患者和狼疮脑病患者^[27]。由于疗效确实, 贝利目单抗已经被 FDA 批准用于 SLE^[28]。

1.3 阿他西普(Atacicept)

阿他西普是一个 B 细胞 TACI 表面嵌合化合物, 一种 Blys 受体融合蛋白, 可以和 B 细胞表面的 BAFF, APRIL 结合。从而抑制 Blys 刺激 B 淋巴细胞专性增殖和向病变状态分化^[29]。初期试验表明, Atacicept 的耐受性良好, 但是在 II 期试验中与免疫抑制剂联用出现了严重感染的不良反应, 可能与浆细胞功能异常及免疫球蛋白减少有关。Atacicept 治疗无肾脏受累 of SLE II/III 期临床试验正在进行中, 其治疗 SLE 和 LN 的有效性和安全性仍需大规模临床试验证实^[24]。

2 针对 T 淋巴细胞的靶向治疗药物

2.1 阿巴昔普(Abatacept/orencia)

Abatacept 即 CTLA-4Ig, 为 CTLA-4(细胞毒性 T 细胞活化抗原)IgG1 的 FC 段融合蛋白, 其竞争性地与 APC 细胞表面的 CD28 结合, 干扰 T 细胞

活化的第 2 信号产生, 最终可以阻断 T 细胞活化和依赖 T 细胞的 B 细胞功能。动物实验提示 CTLA-4Ig 可以减少 IL-2, IL-4, IL-10 的分泌和合成, 可阻断自身抗体产生。有进一步研究表明 CTLA-4Ig 与 CTX 联合治疗有助于减少蛋白尿, 明显延长 SLE 患者的生存期, 提示 CTLA-4Ig 对 CTX 的辅助作用, 并有助于降低 CTX 的用量。但单用 CTLA-4Ig 进行的一组双盲临床试验显示, Abatacept 与对照组相比疗效并不显著, 所以药物的疗效和临床应用仍需进行进一步的评估^[30]。目前正在进行的 2 个安慰剂对照的随机对照研究, 分别探讨 Abatacept 联合使用 MMF 和 CTX 在 LN 治疗中的有效性和安全性^[24]。

2.2 抗 CD40L 单克隆抗体

CD40L 主要表达于活化的 Th 细胞表面, 与 B 细胞表面补体 CD40 结合, 在狼疮患者和狼疮小鼠体内, CD40L 异常表达。抗 CD40L 单抗被采用单独给药和结合 CTLA-4Ig 给药的方式, 通过阻断 T, B 细胞的 CD40/CD40L 结合抑制自身抗体的合成, 减少免疫复合物的产生。在一项 85 例观察样本数的临床试验中, Anti-40L 只对其中 17 个样本具有明显的抗 ds-DNA 抗体的效果, 但是该实验并没有记载抗体数量减少的情况^[31]。由于血栓栓塞的并发症, 目前临床试验已经停止^[23]。

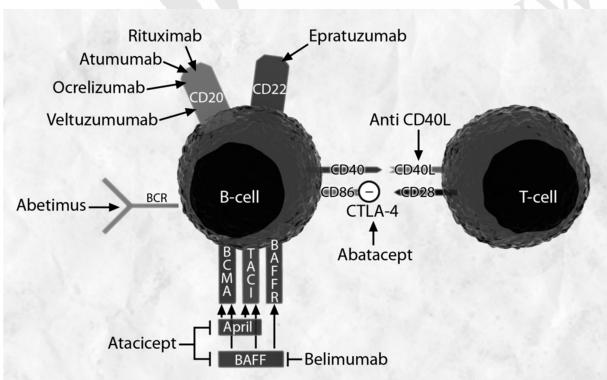


图 1 各生物制剂作用靶点^[23]

Fig 1 The target of each biological drugs

2.3 ICOS-B7RP1(AMG557)

ICOS 是 CD28 共刺激细胞因子之一, 其配体 B7 在促进 Th17 表达方面起到了重要的作用, 狼疮患者的 T 细胞表面 ICOS 异常表达^[32]。Metz 等^[33]通过试验证明, ICOS-B7RP1(inducible T cell

Co-Stimulator/B7-related protein 1)通过阻断 ICOS 与其配体间的相互作用而减少依赖于 T 细胞的抗体应答, 可以开发研究用于治疗自身免疫疾病。目前已投入 I 期试验。

3 抗细胞因子靶向药物

3.1 依屈肽(Edratide)

Sthoeger 等^[34]对 9 例狼疮患者进行了 26 周试验表明, Edratite(hCDR1)显著抑制了 mRNA 对病理细胞因子 IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-10 的表达, 而上调了免疫细胞抑制因子 TGF- β 和 FoxP3 的表达, 表现出了积极的免疫调节作用, 具有治疗 SLE 的潜力。在一个小型临床试验中, 以 9 个 SLE 患者为观察样本, 接受依屈肽治疗后, 得到了显著的效果, 已持续了 26 周的第 II 期临床试验仍在进行中。

3.2 抗白介素 1(Anti-IL-1)

IL-1 由多种细胞合成, 具有促进免疫应答, 参与炎症反应的作用。在狼疮患者体内, IL-1 的受体激动剂减少, 刺激 TNF 和抗 ds-DNA 自身抗体的表达都使 IL-1 在 SLE 患者体内含量增加^[35]。2005 年 Ostendorf 等在一次公开性实验中得到的结论表明, 抗 IL-1 单抗对狼疮关节炎的治疗相对安全, 并且具有一定疗效。目前, 人源化单克隆抗体 AMG108 正在研发过程中, 通过与 IL-1 受体竞争结合 IL-1 来发挥药理作用^[28]。目前, 还没有针对狼疮肾的临床试验。

3.3 抗白介素 6(Anti-IL-6)

Ghada 等^[36]实验表明, IL-6 在 SLE 患者体内表达显著增加。IL-6 具有促进 B 细胞增殖分化, 协同 IL-2 促进 T 细胞分化成 TCL, 而且作为内源性致热源参与炎症反应^[39]。Tocilizumab 作为人源性抗 IL-6 单抗, 通过与 IL-6 竞争性结合受体发挥药理作用, 目前已经进入 I 期临床试验^[37]。另一种相同药理作用的抗 IL-6 单抗 CNTO-136 已经在美国进行 II 期临床试验^[28]。

3.4 抗白介素 10(Anti-IL-10)

IL-10 主要由 Th2 细胞和 Treg 细胞产生, 它具有下调 T 细胞和刺激细胞因子表达的作用, 有文献指出, SLE 患者体内 IL-10 的显著增加与复发密切相关, 同时 IL-10 具有抑制多种促炎细胞因子产生和抑制 T 细胞的作用。在一次小型的观察样

本为 6 例患者的实验中, 抗 IL-10 的单克隆抗体对 SLE 具有治疗作用^[32]。目前即将开展的 I 期临床试验拟采用人源化单克隆抗体来进行。

3.5 抗白介素 15(Anti-IL-15)

IL-15 的主要生物学作用是促进 T 细胞增殖, 诱导 B 细胞增殖分化, 研究发现, SLE 患者血清 IL-15 水平明显升高, 且与抗 ds-DNA 抗体的增加、补体低下、免疫球蛋白血症具有相关性^[28], 抗 IL-15 单克隆抗体理论上具有治疗自身免疫反应的作用。目前还未见在 SLE 治疗方面的相关报道, 但在其他的免疫系统疾病上已经有所尝试。

3.6 抗白介素 18(Anti-IL-18)

研究表明, IL-18 在 SLE 发病机制中发挥重要作用, SLE 患者血清水平中的 IL-18 水平明显增高, 与疾病活动性相关, 也与 IL-1 的表达有着密切的关系。IL-18 是 Th1 细胞生长和分化因子, 可诱导活化 B.T 和 NK 细胞产生 IFN- γ , 参与集体抗感染免疫^[38]。所以理论上 Anti-IL-18 应对 SLE 具有治疗作用。但是同 IL-15 一样, 目前还未见在 SLE 治疗方面的相关报道。

3.7 IFN- α

研究显示, SLE 患者外周血单核细胞(PBMC)聚集着上调 IFN 表达的基因, IFN 基因的表达与 SLE 的严重性相关, 血清 IFN 水平与 SLE 的活动性相关。因此, 抑制 IFN 可能有治疗作用。人源化抗 IFN 单抗 Rontalizumab(rhuMab IFN- α), 在 I 期随机、安慰剂对照、双盲的临床试验表现出较好的安全性和耐受性, 目前 IFN- α 和另外一种人源化的 Sifalimumab 单克隆抗体的 II 期临床试验正在进行^[31]。

3.8 TNF- α

在 SLE 患者的肾脏和皮肤上, TNF 过度表达, 在血浆中也可以检测到大量具有生物活性的 TNF, 这些研究表明, 对 TNF 的阻断对于 SLE 患者具有一定的治疗作用。在过去 10 年的研究过程中, 除了诱发严重的感染, TNF 拮抗剂的安全性还是值得肯定的。但是研究结果表明, 在长期治疗过程中, TNF- α 拮抗剂对过半数的狼疮患者都具有诱发表达自身抗核抗体和抗双链 DNA 抗体的不良反应, 虽然大部分所产生的都是 IgM 型抗体, 在终止治疗后可以消失, 但仍有大概 0.5%~1%的

患者产生了具有高亲和力的 IgG 抗双链 DNA 自身抗体。实验数据提示, TNF 拮抗剂在 1 年内的治疗效果显著, 但长期治疗效果却不尽人意, 但 TNF 拮抗剂也不是一无是处, 它对难治性狼疮患者具有一定的疗效, 并且可以快速控制病情^[39], 在临床应用中应当权衡利弊, 采取谨慎态度。

4 结论

本世纪初期对狼疮患者的关注度不高, 因而在近 50 年内没有一种新药被批准上市用于 SLE 的治疗, 在 90 年代中期就开始进行的新药研发试验一直受到强大的阻力而没有进展。目前, 狼疮发病机制的理论框架正在逐步形成, 特别是近些年来, 对自身免疫疾病进行的基因水平、分子水平和细胞水平的研究, 为我们提供了一些创新性的靶向治疗方法, 尽管实验证明大部分的治疗方法对狼疮小鼠是有效的, 但是由于药物在人体的代谢更为复杂, 人体对药物反应也具有个体差异, 因而还需要进行更周密的研究考察。也许在不久的将来, 一个完整的 SLE 发病机制和治疗体系将会初步形成, 对 SLE 患者的个体化治疗可以使得这些靶向生物制剂充分发挥作用。

REFERENCE

- [1] CAROLINE C, CHARLES K L, DAVID I. Systemic lupus erythematosus [J]. *Medicine*, 2010, 38(2): 73-80.
- [2] SHU M F, MESH S D, FELICIA G. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus revisited 2011: End organ resistance to damage, autoantibody initiation and diversification, and HLA-DR [J]. *J Autoimmunity*, 2011, 37(2): 104-112.
- [3] LIN, H L, YEN J H, CHOU S S, et al. Estradiol up regulates calcine urine expression via over expression of estrogen receptor alpha gene in systemic lupus erythematosus [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2011, 27(4): 125-131.
- [4] MARIANA P, SIMONE A. The role of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus [J]. *Cytokine*, 2011, 56(3): 537-543.
- [5] SALLOUM R, NIEWOLD T B. Interferon regulatory factors in human lupus pathogenesis [J]. *Transl Res*, 2011, 157(6): 326-331.
- [6] LI R J, YE D Q. Advances in genome-wide association study of systemic lupus erythematosus [J]. *Chin J Dis Control Prev*(中华疾病控制杂志), 2011, 15(7): 614-617.
- [7] ZHOU Z X, LAI J M, YANG L P, et al. Clinical research into Rituximab treatment for children with systemic lupus erythematosus [J]. *Chin J Pract Pediatr*(中国实用儿科杂志), 2010, 25(8): 611-617.
- [8] ROBERT G L. Systemic lupus Erythematosus [M]. 5th Ed. US: Academic Press, 2010: 1045-1060.
- [9] BLUMENFELD Z, MISCHARI O, SCHULTZ N, et al. Gonadotropin releasing hormone agonists may minimize

- cyclophosphamide associated gonadotoxicity in SLE and autoimmune diseases [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2011, 41(3): 346-352.
- [10] RADOMIR N, DIJANA J, STEVAN P, et al. Cyclosporine versus azathioprine therapy in high-risk idiopathic membranous nephropathy patients: A 3-year prospective study [J]. *Biomed Pharm*, 2011 65(2): 105-110.
 - [11] JUNG H, BOBBA R, SU J, et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(3): 863-868.
 - [12] VILLARROEL M C, HIDALGO M, JIMENO A, Mycophenolate mofetil: An update [J]. *Drugs Today(Barc)*, 2009, 45(7): 521-532.
 - [13] BANDELIER C, GUERNE P A, GENEVAY S, et al. Clinical experience with mycophenolate mofetil in systemic autoimmune conditions refractory to common immunosuppressive therapies [J]. *Swiss Med Wkly*, 2009, 139(3/4): 41-46.
 - [14] AVIER N, CESAR D T, JOSE M R et al. Comparative effectiveness of rituximab in combination with either methotrexate or leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Seminars Arthritis Rheum*, 2011, 41(3): 401-405.
 - [15] KULKARNI O P, SAYYED S G, KANTNER C, et al. 4SC-101, a novel small molecule dihydroorotate dehydrogenase inhibitor, suppresses systemic lupus erythematosus in MRL-(Fas) lupus mice [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(6): 2840-2847.
 - [16] HAN F, QI W C. B-cell depletion in systemic lupus erythematosus [J]. *Med Recap(医学综述)*, 2010, 16(10): 211-214.
 - [17] EMER J J, CLAIRE W. Rituximab: a review of dermatological applications [J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2009, 2(5): 29-37.
 - [18] GAN G, SUN J. Analysis on 42 cases of adverse drug reaction/event induced by rituximab [J]. *Pharm Clin Res(药学与临床研究)*, 2012, 20(1): 80-83.
 - [19] XIE J, SHI A X, HU X. Pharmacological effects and clinical evaluation of belimumab in treatment of systemic lupus erythematosus [J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2011, 20(16): 1483-1486.
 - [20] Van Vollenhoven R F. Rituximab—Shadow, illusion or light? [J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11(8): 563-567.
 - [21] XING A M. Human anti CD20 anti body Obinutuzumab [J]. *Prog Pharm Sci(药学进展)*, 2012, 36(5): 233-234.
 - [22] DARIDON C, BLASSFELD D, REITER K, et al. Epratuzumab targeting of CD22 affects adhesion molecule expression and migration of B-cells in systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(6): 204-209.
 - [23] YILDIRIM-TORUNER C, DIAMOND B. Current and novel therapeutics in the treatment of systemic lupus erythematosus [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(2): 303-312.
 - [24] SHI Y B, FENG S. Biological targeted therapy for lupus nephritis [J]. *Clin Med J(药物与临床)*, 2012, 10(4): 18-21.
 - [25] ZHOU X B, LI Z D. Toxicity of functionally humanized anti-CD20 monoclonal antibody SM09 for cynomolgus monkey following repeated intravenous administration [J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2012, 21(6): 616-622.
 - [26] STEVEN R. FDA advisers endorse new lupus drug [DB/OL]. [http:// www. Medicinenet. Com](http://www.Medicinenet.Com): 2010.
 - [27] BOYCE E G, FUSCO B E. Belimumab: Review of use in systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Thera*, 2012, 34(5): 1006-1022.
 - [28] MURDACA G, COLOMBO B M, PUPPO F. Emerging biological drugs: A new therapeutic approach for systemic lupus erythematosus. An update upon efficacy and adverse events [J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 11(1): 56-60.
 - [29] WANG B. Development of B LYS related biology therapy in the treatment of systemic lupus erythematosus [J]. *J Clin Ration Drug Use(临床合理用药)*, 2011, 4(9c): 135-136.
 - [30] MERRILL J T, BURGOS-VARGAS R, WESTHOVENS R, et al. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase II b, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(10): 3077-3087.
 - [31] WESTLEY H R, YUAN X. Systemic Lupus Erythematosus [M]. Fifth Ed. San Diego: CA 92101-4495, USA, ROBERT G, 2011, 213-233.
 - [32] LO M S, TSOKOS G C. Treatment of systemic lupus erythematosus: new advances in targeted therapy [J]. *Ann New York Acad Sci*, 2012(1247): 38-152.
 - [33] METZ D P, MOHN D, ZHANG M, et al. Defining dose-response relationships in the therapeutic blockade of B7RP-1-dependent immune responses [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 610(1-3): 110-118.
 - [34] STHOEGER Z M, SHARABI A, MOLAD Y, et al. Treatment of lupus patients with a tolerogenic peptide, hCDR1 (Edratide): Immunomodulation of gene expression [J]. *J Autoimmunity*, 2009, 33(1): 77-82.
 - [35] STURFELT G, ROUX-LOMBARD P, WOLLHEIM F A, et al. Low levels of interleukin-1 receptor antagonist coincide with kidney involvement in systemic lupus erythematosus [J]. *Br J Rheumatol*, 1997, 36(12): 1283-1289.
 - [36] GHADA S A, TAMER A G. Clinical significance of serum TNF α and -308 G/A promoter polymorphism and serum IL-6 and -174 G/C promoter polymorphism in systemic lupus erythematosus patients [J]. *The Egyptian Rheumatologist*, 2012, 34(3): 119-125.
 - [37] KALY L, ROSNER I. Tocilizumab—A novel therapy for non-organ-specific autoimmune diseases [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2012, 26(1): 157-165.
 - [38] WU J B, ZHOU H Q, LI Z C, et al. Detection and clinical significance of serum interleukin-10 and interleukin-18 in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *J Trop Med(热带医学杂志)*, 2011, 11(8): 944-975.
 - [39] ARINGER M, SMOLEN J S. Therapeutic blockade of TNF in patients with SLE—promising or crazy? [J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11(5): 321-325.

收稿日期: 2012-04-05